

MANEJO QUIRÚRGICO DE PACIENTES CON TRASTORNOS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL. SERVICIO DESCONCENTRADO HOSPITAL PEDIÁTRICO DR. “AGUSTÍN ZUBILLAGA”.

* Rojas, Johana; ** Mogollón, Roxana; *** Estrada, Pedro.

PALABRAS CLAVE: Trastornos de la diferenciación sexual. Manejo quirúrgico. Complicaciones.

RESUMEN

Los trastornos de diferenciación sexual (TDS) constituyen una patología congénita ocasionada por defectos genéticos, cromosómicos, gonadales o fenotípicos que ocurren durante las diferentes etapas del desarrollo sexual. Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo con el objetivo de describir el manejo quirúrgico de los pacientes con trastornos de la diferenciación sexual que acudieron al Servicio Desconcentrado Hospital Pediátrico Dr. “Agustín Zubillaga”, durante el lapso 2010-2014. Se obtuvo una serie de 23 pacientes cuya edad del diagnóstico fue en el recién nacido (56,52%), seguido del lactante menor (21,74%) y adolescencia (13,04%); de los cuales 56,52% eran 46,XX, 34,78% 46,XY, 4,35% fueron 46,XY/45X y 45X. De los primeros 34,78% eran hiperplasia suprarrenal congénita y 13,04% ovotesticular; los segundos se reportaron 8,70% persistencia del conducto de Müller, deficiencia de 5 α reductasa, insensibilidad completa a los andrógenos, hipospadia proximal, respectivamente. La primera intervención se realizó entre 1-5 años (34,78%) y en menores de 1 año (21,74%); mientras, la segunda intervención se registró en el rango de 1-5 años (17,39%) y 6-10 años (17,39%). Las conductas quirúrgicas más frecuentes fueron clitoroplastia (38,88%), gonadectomía para genitoplastia masculina (33,33%), gonadectomía para genitoplastia femenina (22,22%) y cura de hipospadias (22,22%). Solo 22,22% presentó complicaciones postoperatorias, de las cuales 25% fueron mediadas por absceso escrotal derecho y tardías 25% dadas por dehiscencia de sutura de clitoroplastia, hipertrofia de clítoris y hematómetra. De esta manera, se logra demostrar la experiencia en el tratamiento quirúrgico de los pacientes con TDS en este centro.

SURGICAL MANAGEMENT OF PATIENTS WITH DISORDERS OF SEXUAL DIFFERENTIATION. DR “AGUSTÍN ZUBILLAGA” PEDIATRIC HOSPITAL

KEY WORDS: Disorders of Sexual Differentiation. Surgical management. Complications.

ABSTRACT

Disorders of Sex development (DSD) are a group of congenital conditions originated from genetic problems or gonadic issues that occurs during the sexual differentiation. There are very few case reports about the diagnosis and management of this conditions which lead to under recognition and poor management of these patients with a physical and psychological burden in their lives. During the years 2010 through 2014, we describe the surgical management of 23 patients at the Pediatric Surgical Service of Agustín Zubillaga Hospital. Of the patients, 57% were neonates, 22% were less than 1 year of age 8% were between 1 year through adolescence and 13% were adolescents. Cariotype XY accounted for 35% of the patients, 56% were XX, 4% had 45X and 4% were 46XY/45X. Among the XY patients, there were even diagnosis (Muller Duct Persistence, 5 alpha reductase deficiency, proximal hypospadias and androgen insensitivity syndrome). Among the XX patients, the most common diagnosis was congenital suprarenal hyperplasia. The majority of patients had their first intervention before 5 year of age (56%). Most common surgical procedures were gonadectomy (55%), clitoroplasty (39%) and hypospadias repair (22%). Postoperative complications were uncommon being scrotal abscess the most common one. These case series shows the most common diagnosis and surgical techniques used in patients with SDD's in our hospital. It also emphasizes that early diagnosis and repair are the most important part in the management of patients.

* Residente de Postgrado Cirugía Pediátrica del Servicio Desconcentrado Hospital Pediátrico Dr “Agustín Zubillaga” y la Universidad Centroccidental “Lisandro Alvarado” johanaandreina@hotmail.com

** Cirujano Pediatra, Adjunto del Servicio de Cirugía Pediátrica Servicio Desconcentrado Hospital Pediátrico Dr. “Agustín Zubillaga” y Docente de la Universidad Centroccidental “Lisandro Alvarado” roxamogo@hotmail.com

*** Anatómo-patólogo, Genetista. Docente del Departamento de Anatomía Patológica, Sección Genética Universidad Centroccidental “Lisandro Alvarado” pestrada@ucla.edu.ve

INTRODUCCIÓN

La diferenciación sexual es proceso complejo, dinámico y genéticamente controlado, el cual es una consecuencia de una serie de interacciones de señales genéticas, hormonales y celulares que culmina con la formación del fenotipo masculino o femenino. Este proceso puede verse afectado en cualquiera de sus tres etapas: genética, gonadal y fenotípica culminando en un trastorno de la diferenciación sexual (TDS) en el individuo ⁽¹⁾.

En este sentido, el enfoque clínico del manejo de los estados intersexuales, las consecuencias de las intervenciones a largo plazo, la política y la evidencia que los sustenta, han sido sometidos a una intensa revisión y detallado escrutinio, desde varias perspectivas. Numerosos son los temas que han emergido desde el punto de vista médico, ético y legal, que retan la práctica actual del tratamiento y manejo de la intersexualidad ⁽²⁾.

Con referencia a lo anterior, el diagnóstico y tratamiento de TDS son bastante complejos y controvertidos. Con los años, se han hecho avances significativos en la genética y en los aspectos psicológico, endocrinológico, y tratamientos quirúrgicos. Sin embargo, la cirugía es uno de los problemas más complejos que los cirujanos y urólogos pediatras enfrentan generado mucha controversia ⁽³⁾.

Es por ello, que el manejo óptimo de los pacientes con TDS debe ser individualizado y multidisciplinario, teniendo en cuenta todos los aspectos, incluyendo la atención médica, psicológica y la divulgación completa de alternativas relacionadas con el tipo de cirugía y el tiempo. De hecho, un aspecto importante a considerar es que en las últimas décadas, se ha planteado el dilema a cerca de la oportunidad más adecuada para la reconstrucción genital (temprana versus tardía).

En consecuencia, los pacientes con TDS deben recibir una atención médica por largo tiempo provista por un equipo multidisciplinario en centro de excelencia con amplia experiencia en el manejo de esta problemática. Sin embargo, los miembros de cualquier equipo deben estar consientes de que se cometen errores y que, por lo tanto, las decisiones deben ser cuidadosamente pensadas y discutidas antes de las recomendaciones finales.

Basado en las consideraciones anteriores, este estudio tuvo como objetivo describir el manejo quirúrgico de los pacientes con trastornos de la diferenciación sexual que asistieron al Servicio de Cirugía Pediátrica del Servicio Desconcentrado Hospital Pediátrico Dr. “Agustín Zubillaga”, durante el lapso 2010 – 2014.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio corresponde a una investigación cuantitativa de tipo descriptivo retrospectivo. Por lo tanto, se pretende describir el manejo quirúrgico de los trastornos de la diferenciación sexual en pacientes que ingresaron al Servicio de Cirugía Pediátrica del Servicio desconcentrado Hospital Pediátrico Dr. “Agustín Zubillaga” durante el lapso 2010-2014.

La población estuvo conformada por todo paciente con diagnóstico de Trastornos de la Diferenciación Sexual en el Servicio de Cirugía Pediátrica durante el lapso 2010 – 2014.

Por la importancia de la patología, y el objetivo a cumplir se estudiaran todos los pacientes registrados durante el período señalado. De esta manera, todos tienen la misma probabilidad de poseer efectivamente las características de la población que se desea estudiar. Durante el lapso en estudio se registraron 32 casos con trastornos de la diferenciación sexual; no obstante, quedaron excluidos 9 pacientes por no contar con resultado del cariotipo.

Para llevar a cabo esta investigación se realizó una revisión bibliográfica, contemplando todos los aspectos o fundamentos teóricos pertinentes al tema en estudio. Por otro lado, se solicitó la autorización del Jefe del Servicio de Cirugía Pediátrica (Anexo B), así como a la jefatura del Departamento de Registros y Estadísticas de Salud (Anexo C) con la finalidad de plantear los objetivos del estudio. Para dejar sentado el desarrollo de la investigación, se siguió el siguiente procedimiento:

Se realizó la revisión de las historias clínicas registradas durante el lapso enero 2010 y diciembre 2014, seleccionando todo paciente con diagnóstico de Trastorno de la Diferenciación Sexual (TDS) y cumplieron con indicaciones para tratamiento quirúrgico; además se indagó sobre la edad del diagnóstico, cariotipo, tipo de TDS, tipo de intervención quirúrgica y las complicaciones postoperatorias tanto

inmediatas como mediatas. De igual manera, se plasmaron los datos relevantes en una ficha de recolección de datos, las cuales se procesaron a través del paquete estadístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 18.0. Para finalmente, redactar las conclusiones y recomendaciones con los hallazgos obtenidos.

Las técnicas de recolección, están referidas a la manera como se van a obtener los datos de la investigación se utilizó un instrumento, el cual consta de tres partes:

Parte I: Datos de Identificación: edad del diagnóstico, cariotipo y tipo de TDS.

Parte II: conducta quirúrgica (primera/segunda intervención), tipo de técnica quirúrgica.

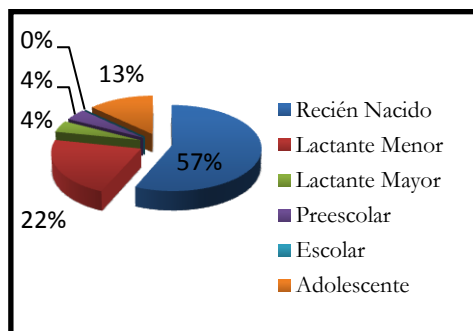
Parte III: Complicaciones: mediatas y tardías.

RESULTADOS

Cuadro 1. Distribución de los pacientes con trastornos de la diferenciación sexual según edad de diagnóstico. Servicio Desconcentrado Hospital Pediátrico Dr. “Agustín Zubillaga”.

Grupos de Edad	Nº	%
Recién Nacido	13	56,52
Lactante Menor	5	21,74
Lactante Mayor	1	4,35
Preescolar	1	4,35
Escolar	0	0,0
Adolescente	3	13,04
Total	23	100,0

Gráfico 1. Distribución de los pacientes con trastornos de la diferenciación sexual según edad de diagnóstico. Servicio Desconcentrado Hospital Pediátrico Dr. “Agustín Zubillaga”.

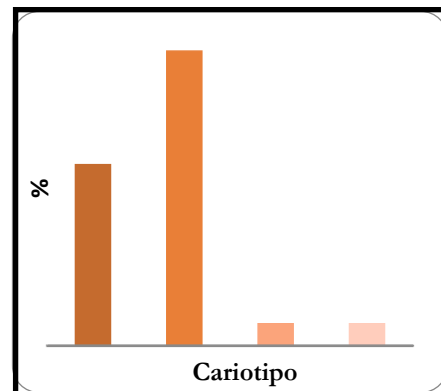


Del total de pacientes estudiados se obtuvo 56,52% el diagnóstico de trastornos de diferenciación sexual se realizó en el recién nacido, seguido del lactante menor con 21,74% y 13,04% en la adolescencia.

Cuadro 2. Distribución de los pacientes con trastornos de la diferenciación sexual según cariotipo.

Cariotipo	Nº	%
46,XY	8	34,78
46,XX	13	56,52
45X	1	4,35
46XY/45X	1	4,35
Total	23	100,0

Gráfico 2. Distribución de los pacientes con trastornos de la diferenciación sexual según cariotipo.



En relación al cariotipo de los pacientes estudiados se determinó 56,52% eran 46,XX y 34,78% correspondieron a 46,XY, solo 4,35% se reportó como 46XY/45X y 45X, respectivamente.

Cuadro 3. Trastornos de la diferenciación sexual de los pacientes en estudio.

Trastornos de la diferenciación sexual	N°	%
46,XY		
Persistencia del Conducto de Müller	2	8,70
Deficiencia de 5 α reductasa	2	8,70
Hipospadia Proximal	2	8,70
Insensibilidad completa a los andrógenos	2	8,70
46,XX		
Ovotesticular	3	13,04
Hiperplasia Suprarrenal Congénita	8	34,78
Sexo Reverso	2	8,70
46XY/45X		
Disgenesia Gonadal Mixta	1	4,35
45X		
Síndrome de Turner	1	4,35
n=23		

Del total de pacientes estudiados se evidencia como los trastornos de la diferenciación sexual de pacientes con cariotipo 46,XX más frecuentes se encontró hiperplasia suprarrenal congénita en 34,78%; además, 13,04% se registró como ovotesticular y en pacientes con cariotipo 46,XY con

8,70% persistencia del conducto de Müller, deficiencia de 5 α reductasa, insensibilidad completa a los andrógenos, hipospadia proximal, respectivamente. También, 4,35% presentaron Disgenesia gonadal mixta y Síndrome de Turner, cada uno.

Cuadro 4. Edad de intervención quirúrgica de los pacientes con trastornos de la diferenciación sexual.

Edad de Intervención (Años)	1° Intervención		2° Intervención	
	N°	%	N°	%
<1	5	21,74	1	4,35
1 – 5	8	34,78	4	17,39
6 – 10	1	4,35	4	17,39
11 – 15	3	13,04	2	8,70
≥16	1	4,35	1	4,35
Sin Intervención	5	21,74	11	47,83
Total	21	100,0	21	100,0

De igual manera, se logró obtener la edad de realización de la intervención quirúrgica, obteniendo 34,78% fue entre 1 – 5 años, seguido en menores de 1 año con 21,74% y 13,04% entre 11 – 15 años para la primera intervención; aunque, en la segunda

intervención se registró 17,39% en el rango de 1 – 5 años y 6 – 10 años, cada uno. Es importante resaltar, 21,74% y 47,83% no fueron intervenidos en la primera y segunda intervención, respectivamente.

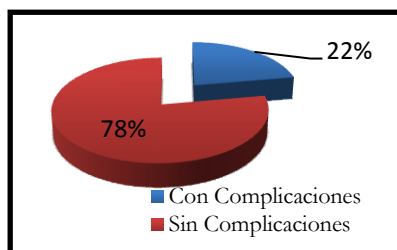
Cuadro 5. Conducta Quirúrgica en pacientes con trastornos de la diferenciación sexual.

Conducta Quirúrgica	N°	%
Genitoplastia Femenina		
Gonadectomía	4	22,22
Clitoroplastia	7	38,88
Labioplastia	3	16,66
Vaginoplastia	0	0,0
Cura de Hernia Inguinal	3	16,66
Biopsia	2	11,11
Genitoplastia Masculina		
Gonadectomía	6	33,33
Cura de Hipospadias	4	22,22
Orquidolisis	2	11,11
Orquidopexia	3	16,66
Histerectomía	2	11,11
Salpingectomía	2	11,11
Cura de Hidrocele	1	5,55
Avance Uretral	1	5,55
Biopsia	3	16,66
n=18		

De los pacientes intervenidos se evidencia como las conductas quirúrgica más frecuentes fueron clitoroplastia con 38,88%, seguido de gonadectomía para genitoplastia masculina con 33,33% y 22,22% para gonadectomía por genitoplastia femenina y cura de hipospadias, cada una.

Cuadro 6. Complicaciones postoperatorias de los pacientes con trastorno de la diferenciación sexual.

Complicaciones Postoperatorias	N°	%
Si	4	22,22
No	14	77,77
Total	18	100,0

Gráfico 3. Complicaciones postoperatorias de los pacientes con trastorno de la diferenciación sexual.

En cuanto a las complicaciones postoperatorias registradas por los pacientes intervenidos se encontró 22,22%.

Cuadro 7. Tipo de complicaciones postoperatorias de los pacientes con trastorno de la diferenciación sexual.

Tipo de Complicaciones	N°	%
Mediatas		
Absceso escrotal derecho	1	25,0
Tardías		
Dehiscencia de sutura Clitoroplastia	1	25,0
Hipertrofia de Clitoris	1	25,0
Hematometra	1	25,0
Total	4	100,0

Por otro lado, se identificaron las complicaciones postoperatorias, resultando como mediatas el absceso escrotal derecho (25%) y como tardías con 25% dehiscencia de sutura clitoroplastia, hipertrofia de clitoris y hematómetra, respectivamente.

DISCUSIÓN

Los trastornos de la diferenciación sexual (TDS) constituyen un amplio abanico de patologías originadas por alguna anomalía en alguna de las etapas del desarrollo fetal imprescindibles para el desarrollo normal del sexo genético (cariotipo, gonosomas), del sexo gonadal (ovarios o testículos) y/o del sexo genital interno y/o externo (masculino o femenino) ⁽⁴⁾. Al respecto, es un verdadero reto para pediatras y endocrinólogos la atención de un recién nacido con sexo incierto. De hecho, el riesgo para la vida del neonato, la ansiedad familiar y la tensión social que se ejerce sobre los padres identifica a los TDS como una urgencia médica.

En este sentido, se realizó un estudio descriptivo retrospectivo con el objetivo de describir el manejo quirúrgico de los pacientes con trastornos de la diferenciación sexual que acudieron al Servicio Desconcentrado Hospital Pediátrico Dr. "Agustín Zubillaga", durante el lapso 2010 – 2014; obteniendo una serie de 23 pacientes cuya edad de diagnóstico de los TDS fue con mayor frecuencia en el recién nacido (56,52%), seguido de lactantes menores (21,74%) y adolescentes (13,04%).

Según lo reportado por otros autores como Nimkarn y cols. ⁽⁵⁾ y en correspondencia con los resultados del presente estudio, los TDS se diagnostican generalmente al nacimiento, por la presencia evidente de ambigüedad de genitales externos o durante la infancia o adolescencia temprana, por signos de pubertad precoz o, por el contrario, retrasada. Sin embargo, se ⁽⁶⁾ encuentra un promedio de edad para el diagnóstico de TDS de 5 años.

En este orden de ideas, señala ⁽⁷⁾ el diagnóstico de los TDS es pluridisciplinario y requiere primero la conjunción de los estudios clínicos (antecedentes personales y familiares, exploración clínica y de imagen) y bioquímicos (bioquímica general y análisis hormonales) a los que debe añadirse la determinación del cariotipo. De allí, se determinó el cariotipo de los pacientes estudiados obteniendo 56,52% eran 46XX y 34,78% correspondieron a 46XY, solo 4,35% fue 46XY/45X y 45X, respectivamente. En el estudio de Montero y cols reportaron cariotipos correspondientes a cariotipos normales con 38,5% para 46XX y 43,1% para 46,XY; síndrome de Turner 45>X (3,1%), y por mosaicismo 46,XY/45,X (3,1%); el síndrome de Klinefelter se presentó en mosaicismo: 46,XX/47,XXY (1,5%).

Sobre la base de las consideraciones anteriores, se asevera ⁽⁸⁾ el diagnóstico de TDS en un individuo 46,XY es más complicado debido a la gran variabilidad fenotípica y al número extenso de causas que pueden originarlas. Es importante recordar que algunos tipos de hiperplasia suprarrenal congénita poco habituales pueden producir genitales ambiguos en sujetos 46, XY, tales como el déficit de 17-alfa-hidroxilasa/17-20-liasa (solo genitales ambiguos en XY) y 3-beta hidroxisteroide deshidrogenasa (genitales ambiguos en XX y XY), además de las mutaciones de P450-óxido reductasa y déficit proteína StaR (hiperplasia lipoidea).

De lo expuesto, se evidencia en el presente estudio los trastornos de la diferenciación sexual 46,XY con 8,70% persistencia del conducto de Müller, deficiencia de 5 α reductasa, insensibilidad completa a los andrógenos e hipospadía proximal, respectivamente. A su vez, los autores antes mencionado señalan la hiperplasia suprarrenal congénita es la causa más común de virilización en

46, XX, siendo el déficit de 21-hidroxilasa la causa más frecuente (90-95%). Además, se incluyen 45X y mosaicos (síndrome de Turner y variantes), 47XXY (síndrome de Klinefelter y variantes), 45X/46XY (disgenesia gonadal mixta o disgenesia gonadal asimétrica) y 46XX/46XY (ADS ovotesticular, quimerismo).

En cambio, en los pacientes estudiados con 46XX 34,78% fueron diagnosticados por hiperplasia suprarrenal congénita y 13,04% se registró como ovotesticular. De la misma manera, se asevera ⁽⁹⁾ como la causa más frecuente de pseudohermafroditismo femenino la hiperplasia adrenal congénita.

El tratamiento para los trastornos de la diferenciación sexual dependerá de su tipo específico, pero se suele realizar una cirugía correctiva para resecar o crear los órganos reproductores apropiados para el sexo del niño ⁽¹⁰⁾. Es así, como los casos de ovotesticular y disgenesia gonadal mixta se limita a realizar la biopsia gonadal lo que permite llegar al diagnóstico y no se realiza procedimiento de readecuación genital que sean irreversibles dado que se desconoce que puede suceder con estos pacientes cuando crecen, es doloroso que el paciente en su pubertad tenga una identidad de género masculina y sus genitales ya hayan sido readecuados al género femenino.

Cabe resaltar, la realización procedimientos más complejos ⁽³⁾ como la evaluación endoscópica de los genitales y la realización de biopsias gonadales, especialmente para pacientes con DDS Ovotesticular y Disgenesia gonadal mixta, ya sea por vía abierta o laparoscópica. No obstante, en el presente estudio 21,74% de los pacientes se les realizó la biopsia para confirmación diagnóstica.

Asimismo, se han propuesto diferentes técnicas quirúrgicas para la corrección de los genitales ambiguos. Sin embargo, se indican ⁽⁴⁾ todas las técnicas muestran múltiples variantes y deben aplicarse de acuerdo a la experiencia quirúrgica del cirujano e individualizar el tratamiento a cada paciente, ya que en ocasiones se requerirán varios tiempos quirúrgicos.

Ahora bien, la edad de realización de la primera intervención quirúrgica fue principalmente entre 1 –

5 años (34,78%) y en menores de 1 año (21,74%); sin embargo, en la segunda intervención se registró 17,39% entre 1-5 años y 6-10 años, respectivamente. Estos resultados se asemejan a los reportados ⁽¹¹⁾ donde se refiere la reparación genital se llevó a cabo en la edad media de 4,1 años (rango 6 meses-14 años).

En este mismo sentido, las conductas quirúrgicas más frecuentes fueron clitoroplastia (38,88%), gonadectomía masculino (33,33%) y gonadectomía femenina y cura de hipospadia con 22,22%, respectivamente. En el caso de DDS XX por hiperplasia suprarrenal congénita la cirugía que se realiza es la genitoplastia feminizante, con plastia de reducción del clitoris preservando su paquete vásculo-nervioso y la corrección del seno urogenital procurando que la uretra y la vagina queden exteriorizadas ⁽¹²⁾. En el escenario de DDS XY, Céspedes y cols ⁽¹³⁾ aseveran en pacientes asignados al género masculino se realizan cirugías con las técnicas de corrección de hipospadias intentando obtener un pene visible, sin curvatura y con un meato uretral en lo posible en la punta. Dado que la mayoría de veces los DDS se relacionan con defectos hipospádicos severos se requiere la utilización de técnicas quirúrgicas de corrección del defecto en al menos 2 tiempos.

Es importante mencionar, el estudio de Alemán y cols ⁽¹⁴⁾ quienes ratifican que no todos los casos sometidos al procedimiento han dado resultados positivos; aun cuando, se pueden presentar complicaciones postoperatorias, tal es el caso de los pacientes intervenidos, donde 22,22% reportaron alguna complicación, siendo las mediatas el absceso escrotal derecho (25%) y tardías dehiscencia de sutura clitoroplastia, hipertrofia de clitoris y hematómetra (25% cada una). Esto concuerda con lo expresado ⁽¹¹⁾ donde se encuentra el 28,2% de los pacientes desarrollaron complicaciones relacionadas con el procedimiento.

En consecuencia, los pacientes con TDS deben recibir una atención médica por largo tiempo provista por un equipo multidisciplinario en centro de excelencia con amplia experiencia en el manejo de esta problemática. Sin embargo, los miembros de cualquier equipo deben estar conscientes de que se cometen errores y que, por lo tanto, las decisiones

deben ser cuidadosamente pensadas y discutidas antes de las recomendaciones finales.

CONCLUSIONES

Los trastornos del desarrollo sexual son considerados, además de situaciones biológicas que deben recibir tratamiento, urgencias sociales en cuanto al tema se asignación de género, para la adecuada orientación hacia un rol. Es así, como basado en los resultados del presente estudio, se realizan las siguientes conclusiones:

1. De la serie estudiada la edad del diagnóstico fue principalmente en el recién nacido.
2. Los cariotipos más frecuentes en orden de importancia fueron 46,XX y 46,XY; no obstante, se encontró con un bajo porcentaje 46XY/45X y 45X.
3. Del total de pacientes 46XX se registró hiperplasia suprarrenal congénita y ovotesticular. Mientras, los pacientes 46XY correspondieron a persistencia del conducto de Müller, deficiencia de 5 α reductasa, insensibilidad completa a los andrógenos e hipospadia proximal. Solo un escaso porcentaje fue Disgenesia Gonadal Mixta y Síndrome de Turner
4. La edad de realización de la primera intervención quirúrgica fue principalmente entre 1-5 años y la segunda intervención en el rango de 1-5 años y 6-10 años.
5. Las conductas quirúrgicas más empleadas fueron clitoroplastia, gonadectomía masculino, gonadectomía femenina y cura de hipospadia.
6. Un bajo porcentaje presentó complicaciones postoperatorias, siendo las mediatas absceso escrotal derecho y como tardías dehiscencia de sutura clitoroplastia, hipertrofia de clitoris y hematómetra.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GÖNÜL, Ö. (2011). Current Concepts in Disorders of Sexual Development. J Clin Res Ped Endo; 3(3): 105 – 114.
2. AGRAMONTE, A. (2006). Tratamiento quirúrgico de los genitales ambiguos: fundamentos e implicaciones psicológicas y sexuales. Revista Cubana Endocrinología; 17(3): 16 – 21.

3. DISANDRO, M., MERKE, D., RINK, R. (2015). Review of current surgical techniques and medical management considerations in the treatment of pediatric patients with disorders of sex development. *Horm Metab Res.*; 47(5): 321 – 8.
4. AUDÍ, L., GRACIA, R., CASTAÑO, L., CARRASCOSA, A., BARREIRO, J., BERMÚDEZ, J. (2011). Anomalías de la diferenciación sexual. Grupo de Trabajo sobre Anomalías de la Diferenciación Sexual de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. *Protocolos Diagnósticos de Pediatría*; 1: 1 – 12.
5. NIMKARN, S., LIKITMASKUL, S., SANGACHAROENKIT, P., PATHOMAVANICH, A., SAWATHIPARNICH, P., WACHARASINDHU, S. (2002). Ambiguous genitalia: an overview of 22 years experience and the diagnostic approach in the Pediatric Department, Siriraj Hospital. *J Med Assoc Thai*; 85 Suppl 2: S496 – 505.
6. ESPINOSA, T., GARCÍA, J., PÉREZ, C., FERNÁNDEZ, T., CARVAJAL, F., TUERO, A. (2007). Trastornos de la Diferenciación Sexual: 20 años de experiencia. *Rev Int Androl*; 5(3): 218 – 25.
7. REY, R., COPELLI, S. (2009). Diferenciación sexual embrio-fetal. En: Pombo M (ed.). *Tratado de Endocrinología Pediátrica*, 4ª ed. Madrid: McGraw-Hill. Interamericana; p. 125 – 37.
8. PELAYO, F., CARABAÑO, I., SANZ, F., LA ORDEN, E. (2011). Genitales ambiguos. *Revista Pediátrica de Atención Primaria*; 13(51): 419 – 433.
9. LAZO, O., VANZZINI, M., MALDONADO, R., MANZO, G. (2014). Genitoplastia feminizante. Reporte de un caso. *Evidencia Médica e Investigación en Salud*; 7(2): 84 – 88.
10. MEJÍAS, Y., DUANY, O., TABOADA, N. (2007). Trastornos de la diferenciación sexual: presentación de un caso de genitales ambiguos y revisión del tema. *Revista Cubana de Pediatría*; 79(3): 0 – 0.
11. EKENZE, S., NWANGWU, I., AMAH, C., AGUGUA, N., ONUH, A., AJUZIEOGU, O. (2015). Disorders of sex development in a developing country: perspectives and outcome of surgical management of 39 cases. *Pediatr Surg Int*; 31(1): 93 – 99.
12. MARTÍNEZ, L., BURGOS, L., POLICAR, R., TOVAR, J. (2006). Actitud quirúrgica y calendario. Mesa Redonda. Estados Intersexuales. *Anales de Pediatría*; 64(Supl 2): 49 – 52.
13. CÉSPEDES, C., CHAHIN, S., COLL, M. (2008). Trastornos de la diferenciación sexual. Enfoque práctico. *CCAP*; 7(2): 45 – 51.
14. ALEMÁN, R., CÉSPEDES, L., FERNÁNDEZ, R., HERRERA, A., SÁNCHEZ, N., SOLAR, T., SOTO, M. (2013). Desórdenes del desarrollo sexual y cirugía correctiva. *Medicina Legal de Costa Rica - Edición Virtual*; 30 (2).